Lane Medical Library

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität München
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Leo Ritter von Zumbusch)

Passiert Ergosterin bzw. Vitamin D bei perkutaner Applikation die Haut?

Heilversuche bei Mc Collum-Ratten

Gleichzeitig eine Kritik über die Verwendung von Ratten zu perkutanen Resorptionsversuchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

C. Emerson Carter
aus Ansonia, Connecticut U.S.A.

München 1934

Bayerische Druckerei & Verlagsanstalt G.m.b.H., Müllerstr. 27

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Referent: Privatdozent Dr. C. Moncorps

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153302_0100

„Bei Homer soll sich ein Vers finden, der verdeutscht etwa lautet: „Wie wenn der Frühling kommt, der den krummbeinigen Kindern willkommene." Und bei Balzac las ich im „Landarzt" die damals schon alte Volksregel, rachitische Kinder auf einen Sandhaufen im Hof zu setzen[1])."

Diese beiden Sätze zeigen, daß die Bestrahlung schon altbekannt in der Rachitistherapie war. Aber nicht nur in alten Zeiten, sondern auch in diesem Jahrhundert gilt Sonnenbestrahlung und Massierung mit oder ohne Fett im Freien als Volksheilmittel.

Die Bestrahlung hat vielleicht gegen die Rachitis immer eine größere Rolle in der Volksmedizin gespielt als Fetteinreibungen und ist eigentlich Volksmedizin geblieben bis zu Huldschinski's[2]) Entdeckung im Jahre 1919, welche durch andere nachgeprüft und bestätigt wurde[3]). György schreibt weiter (S. 174) in Erwähnung der Resultate von mehreren Arbeiten:

„F. A. Heß und Steenbock haben schon, ..., die Vermutung ausgesprochen, daß der therapeutische Effekt der direkten Bestrahlung letzten Endes ebenfalls auf die antirachitische Aktivierung der bestrahlten Haut zurückzuführen sei...."

Bezüglich perkutaner Applikation von Vitamin D hat Heß[4]), glaube ich, als erster im Jahre 1925 die Theorie aufgestellt, daß Lanolin durch Sonnenbestrahlung aktiviert und daraufhin durch die Haut absorbiert wurde, und so die Quelle des Vitamins D darstellt. Soviel ich in der Literatur gelesen habe, sind Hume, Lucas, Smith[5]) im Jahre 1927 die ersten gewesen, die diese Theorie von Heß prüften. Ich werde später darauf zu sprechen kommen. 1930 veröffentlichte Lazarew[6]) eine Arbeit, in der er zuerst perkutane Versuche an rachitischen Ratten beschreibt, dann auch solche an einigen rachitischen Kindern mit erfolgreichen Resultaten. Immerhin hat die perkutane Applikation von Vitamin-D-inkorporierten Salben fast gar keine Einbürgerung in die Medizin gefunden, obwohl sie

---

[1]) Aus Vollmer, Berlin: Entwicklung der Lichtbehandlung der Rachitis-Strahlentherapie, **28**, 377, 1928.

[2]) Huldschinski. Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. D. m. W. 1919, I, S. 712.

[3]) György: Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie, S. 164 ff. Verlag von Julius Springer, Berlin 1929 oder . . . Erg. Inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 36.

[4]) Heß, Weinstock, Helman: The antirachitic value of irradiated phytosterol and cholesterol I..., J. biol. Chem. **63**, 305, 1925.

[5]) Hume, Lucas, Smith: On the adsorption of Vitamin D from the skin, Biochem. Jour. **21**, 362, 1927.

[6]) Lazarew: Ueber perkutane Resorption des bestrahlten Ergosterins. Schweiz. med. Wo. Nr. 50, S. 1182, 1930.

theoretisch sehr gut denkbar wäre, wie György im Jahre 1929 geschrieben hat:

„Wenn man das Phänomen des indirekten Strahleneffektes mangels rein physikalischer Lösungsmöglichkeiten mit der chemischen (photochemischen) Bildung vom spezifischen Rachitisschutzstoff gleichsetzt, so dürfte das in der Haut bei der direkten Bestrahlung in vivo erzeugte „Vitamin" im intermediären Stoffwechsel die gleiche Wirkung entfalten, wie wenn es in bestrahlten oder in nativ aktiven (Lebertran) Substanzen per os zugeführt worden wäre."

So schrieb neulich Pincussen[7]):

„... Grundsätzlich besteht also kein Unterschied, ob wir die wirksamen Stoffe im Organismus selbst unter Lichtwirkung entstehen lassen, oder ob wir sie, nachdem sie außerhalb des Organismus gebildet sind, in fertiger Form dem Körper zuführen. Wir erreichen dasselbe, ob wir die Bildung von Vitamin D durch Strahlung in der Haut erfolgen lassen, oder ob wir es, extra corpus durch Strahlung gebildet, dem Körper zuführen, und es würde auch kein Unterschied bestehen, wenn das zugeführte Vitamin D auf andere Weise als durch Strahlen gebildet worden wäre. Ein Unterschied in der praktischen Anwendung ist wohl nur dadurch gegeben, daß, da bei Gaben des fertig gebildeten Stoffes, gegen dessen Einverleibung in zu großer Menge ein Schutz nicht vorhanden ist, die Gefahr der Ueberdosierung besteht*)."

Indem die Behandlung der Rachitis jetzt etwas rationeller geworden ist, ist heute das Hauptinteresse der Wirkung des UV-Lichtes auf die Erythem- und Pigmentbildung und ihre gesundheitspendenden Eigenschaften bzw. ihre schädliche Wirkung gelenkt worden. Ohne solche Arbeiten an dieser Stelle weiter zu besprechen, möchte ich nur auf verschiedene aus der deutschen Literatur hinweisen, die im Jahre 1933 erschienen sind[8]—[15]).

---

*) Unterstrichen vom Verfasser dieser Arbeit.

[7]) Pincussen: Licht und Stoffwechsel. Strahlentherapie **48**, 311, 33.

[8]) Freund, L., Wien: Lichtschutz und Hautbräunung. Wien. Klin. Wo. Nr. 25.

[9]) Schmidt, W., Dresden: Die kosmetische Beeinflussung der Haut durch ultraviolett bestrahlte Wollfett-Alkohole. M. m. W. Nr. 28, S. 1100.

[10]) Arendt, J., Altona: Ueber Strahlensalben, insbesondere die neue Desitin-Strahlensalbe. M. m. W. II, S. 1137.

[11]) Schultze, W., Gießen: Ueber Lichtschutzmittel. M. m. W. II, S. 1184.

[12]) Meyer-Buley, Köln: Erythemschutz in der Lichttherapie durch die neue Delialsalbe. M. m. W. II, S. 1358.

[13]) Seitz, E. O., Berlin: Die Kennzeichnung der Ultravioletts trahlungsquellen durch das Erythem. D. m. W. II, S. 1358.

[14]) Strahlentherapie, 1933, Bd. 48, Heft 2, besonders

a) Adams-Barnes-Forsythe: Ueber die Erythemwirksamkeit ultravioletten Lichtes. In Jour. Optical Society of America, **21**, 208/222, 1931, aus dem Englischen übertragen von E. O. Seitz, Berlin.

b) Kittel-Stahl, Breslau: Beeinflussung der Höhensonnenerythem- und -pigmentbildung durch diätetische Maßnahmen und durch Applikation verschiedenartiger Salben. S. 283.

[15]) Moncorps, Droller, Carter: Können cholesterinhaltige Salben und Kosmetika gesundheitsschädigende Wirkung entfalten? M. m. W. Nr. 33, S. 1289.

Moncorps schrieb damals:

„Veranlassung zu diesen Untersuchungen gab eine im Fragekasten dieser Wochenschrift (Jhrg. 1932, S. 1004) aufgeworfenen Frage: Ist durch jahrelangen Gebrauch eines cholesterinhaltigen Haarwassers eine vorzeitige Gefäßsklerose möglich? Mangels tatsächlicher Unterlagen über die perkutane Resorption von Sterinen mußte die Antwort etwas gewunden ausfallen. Da der aufgeworfenen Frage keine geringe praktische Bedeutung zukommt, nahmen wir ihre experimentelle Bearbeitung in Angriff.

Bei der Einteilung der Arbeit wurde ich mit den Rattenversuchen betraut, um erstens die perkutane Resorbierbarkeit von bestrahltem Ergosterin bzw. Vitamin D in cholesterinhaltigen Salben und Kosmetika des Handels nachzuweisen, welche dann von selbst das Vorkommen von Vitamin D in diesen Salben und Kosmetika als sicher hinstellt; zweitens eine biologische Auswertung dieser Salben und Kosmetika zu machen."

Versuchsordnung.

Wir haben bei unseren Versuchen die therapeutische Methode (teilweise nach György[16]) angewendet. Junge Albinoratten im Gewicht von 30—65 g, meistens von 40—50 g, aus der Münchener Kinderklinik bezogen, wurden in runden Gläsern mit verzinkten Metalleinsätzen gehalten, s. Abb. 1.

Die Gläser und Einsätze wurden zweimal wöchentlich gewaschen. Die Tiere befanden sich stets im geheizten, verdunkelten Raum. Sie wurden sofort und dann jeweils zweimal wöchentlich gewogen und auf Mc Collum-Kost 3143[17]) gesetzt. Wir haben die Kost nach Windaus[18]) zubereitet: die Gelatine wurde in der achtfachen Menge Aqua dest. aufgelöst, mit dem Trockengemisch zu einem Brei vermischt und im Eisschrank in Kuchenform zur Erstarrung gebracht. Kleber haben wir schon Vitamin-D-frei von der Firma Merck, Darmstadt, bezogen. Die Kost wurde alle zwei Tage frisch angemacht und die Menge so berechnet, daß jedes Tier täglich 20 g der Trockensubstanz erhielt. Wie Windaus benützten wir keine Futternäpfe, weil sie von den Ratten durch Kot und Urin verunreinigt werden. Zu trinken bekamen die Tiere Aqua dest. in kegelförmigen Glasgefäßen mit engem Auslauf, die in den Käfigen aufgehängt waren. Die Tiere gewöhnten sich rasch an die Gefäße und die Art der Fütterung.

---

[16]) György: Sind die bisher üblichen Gaben von bestrahltem Ergosterin als überflüssig hoch zu bezeichnen? Klin. Wo. 1929, I, S. 684.

[17]) Mc Collum-Simmonds-Shipley-Park: Studies on Experimental Rickets. XVI. J. of biol. Chem. **51**, S. 41, 1922.

[18]) Windaus: Die experimentelle Rattenrachitis und ihre Beziehung zum Ergosterin. Nachr. d. Ges. d. Wissensch. Göttingen, Math.-Physik.-Klasse, 1927, Heft 2, S. 217—219.

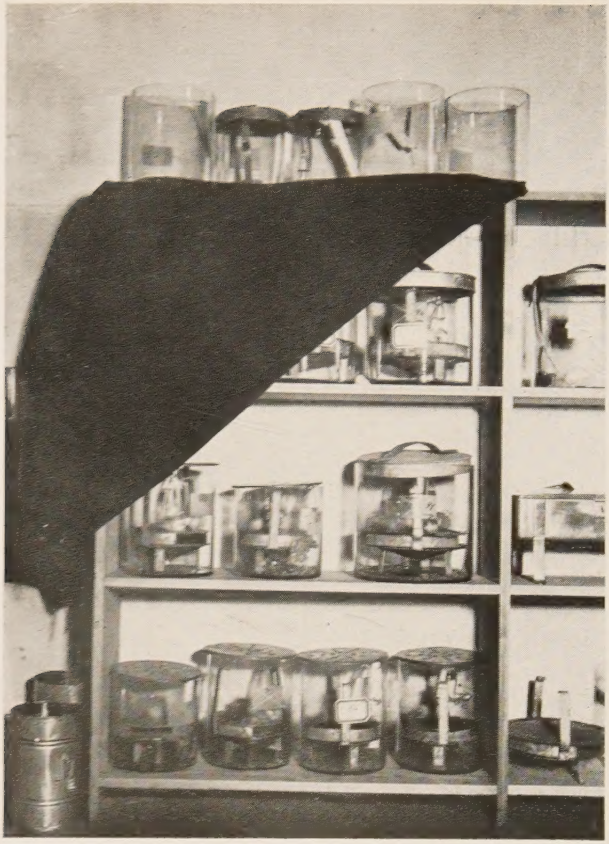


Abbildung 1.

Frühestens nach 14 Tagen Mc Collum-Kost wurden Röntgenaufnahmen gemacht. Zur Ruhigstellung der Tiere verwandten wir wie Windaus Aethernarkose, die nicht so gefährlich für die Ratten ist wie Chloroformnarkose und sehr rasch vonstatten geht. Zur Aufnahme im Abstand von 60 cm mit 63 Kilovolt und 20 Miliiampere belichteten wir eine Sekunde; wir benutzten doppelt begossenen Doneofilm ohne Verstärkerfolie.

Bei der Haarentfernung haben wir von Depilatorien abgesehen, da diese Präparate meist die Haut stark reizen, und haben die Haare mit der Schere abgeschnitten.

Wie Moncorps schreibt, steht und fällt die Beweisführung für eine perkutane Resorbierbarkeit des Vitamin D mit der Versuchsanordnung. Wir waren uns voll bewußt, daß jede Möglichkeit einer peroralen Aufnahme ausgeschlossen werden mußte. Bei den

ersten Versuchen verwendeten wir den Tieren genau angepaßte Mäntelchen aus impermeablem Stoff, die sich aber als unzuverlässig und unzweckmäßig erwiesen (Abb. 2). Wir haben dann folgende Schutzvorrichtung hergestellt: aus etwa 3 mm starkem Gummi gefertigte, „spanische Halskrägen" (seitlich ausladend) in Verbindung mit einem aus biegsamem, etwa 0,25 mm starkem Zinkblech hergestelltem Rückenschutz. Die Fixation im Bereich des Rückens wurde durch ein Leukoplastband gewährleistet (s. Abb. 3).

Folgende Präparate wurden untersucht:

1. Adeps lanae anhydr., 2. 6,66prozentige Vigantolsalbe, 3. bestrahltes und unbestrahltes Lanolin, 4. Adeps suillus benzoatus, 5. Leokrem der Leowerke G. m. b. H., Dresden, 6. eine andere 6,66prozentige Vigantolsalbe.

Alle Bestrahlungen wurden mit einer Hanauer Quecksilberdampfquarzlampe ausgeführt. Nr. 1 wurde 30 Minuten im Abstand von 54 cm und unter Ausschluß von Ozon bestrahlt. Die Lampe befand sich dabei in einem schwarzen Kasten, der mit einem Abzug in Verbindung stand; das Präparat lag außerhalb und wurde durch ein Loch im Kasten bestrahlt. Die Aktivierung des Lanolins erfolgte einfach unter einem Abzug, mit Fön auf das Lanolin gerichtet, im Abstand von 30 cm 30 Minuten. In beiden Fällen wurde die Salbe vor der Bestrahlung in einer Porzellanschale geschmolzen und möglichst dünn an der Wand der Schale aufgetragen. Die Zusammensetzung von Nr. 2 war folgende: Vigantol-neu (Merck) 3,33 ccm, Adeps lanae anhydr., Adeps suillus ana ad 50 g, 1 g dieser Salbe enthält 1000 internationale Einheiten — 20 γ Vitamin D. Adeps suillus und Leokrem wurden nicht bestrahlt. Bei der zweiten Vigantolsalbe haben wir bei gleichen Mengenverhältnissen nur Schweinefett verarbeitet.

Bei der Behandlung der Ratten wurden ziemlich genau abgewogene Mengen vorsichtig durch mit Gummifingerling geschützte Finger in die enthaarte Rückenhaut eingerieben. Solange die Tiere in Behandlung waren, wurden sie einzeln in Gläsern gehalten.

Nachdem Tastversuche mit Lanolin, Adeps lanae und Vigantolsalbe gemacht worden waren, wurde dann die Gesamtmenge jeder behandelten Ratte bei der Versuchsreihe gestaffelt verabreicht, um zu versuchen, eine Auswertung des Präparates gegenüber einer bekannt starken Vigantolsalbe zu gewinnen. Bei dem bestrahlten Lanolin haben wir Kontrollen mit unbestrahltem Lanolin wie auch leere Kontrollen durchgeführt. Sämtliche Kontrolltiere wurden unter genau denselben Bedingungen gehalten wie die Versuchstiere, d. h. sie trugen auch dieselben Schutzvorrichtungen. Wir haben die Salben nicht mit irgendwelchen Färbemitteln angefärbt, um chemische Verbindungen oder chemische Beeinflussung der Haut, z. B. Säuerung, auszuschalten. Bei unseren letzten zwei Versuchsreihen haben wir den Präparaten Nr. 4—6 Carbo medicin. beigefügt.

Abbildung 2.

Abbildung 3.

Die Heilung der Rachitis wurde röntgenologisch frühestens 14 Tage nach Beginn der Behandlung, in manchen Fällen später, festgestellt. Den Grad der Rachitis haben wir mit + — ++ +++ bezeichnet, welche Bezeichnungen sich ungefähr mit denen von Schultz[19]) decken. In verschiedenen Fällen wurden histologische Präparate angefertigt, meist Gefrierschnitte von unentkalkten, in Gelatine eingebetteten, Formalin-fixierten Knochenstücken, die mit Hämatoxylin-Eosin, nach Kossa, Silbernitrat, und mit Purpurin gefärbt wurden. Anfangs führten wir „Line test" nach Mc Collum[20]) aus, gaben ihn aber bald wieder auf. In manchen Fällen wurden auch Serum-Phosphorbestimmungen nach der kolorimetrischen Methode von Bell-Doisy ausgeführt; wir haben diese Bestimmungen später nicht mehr gemacht, weil wir, wie viele andere auch, der Ansicht sind, daß die Serum-Phosphorbestimmungen überhaupt keine unbedingt zuverlässigen Resultate ergeben[21]).

Besprechung der Versuchsanordnung.

Bei verschiedenen Würfen sind die Tiere nicht oder nur wenig rachitisch geworden, so daß sie für die Versuche keine Verwendung finden konnten. Um festzustellen, ob es an der Kost lag, haben wir Phosphorbestimmungen in der Kost und im Kleber vorgenommen. Mc Collum[22]) hat in seiner Originalarbeit angegeben, daß die Kost 3143 einen Ca-P-Quotienten auf Gewicht bezogen 4:1 haben muß. Diese Verhältnisse sind öfters bestimmt worden, neuerdings wieder von Wamoscher und Schmieden[23]). Bei unseren Bestimmungen haben wir die Säuregemisch-Veraschung und Methode nach Neumann[24]) angewendet. Wir haben festgestellt, daß in 100 g Kost 328,89 mg Phosphor und in 100 g Kleber 257,07 mg Phosphor enthalten ist. Diese Menge Phosphor in der Gesamtkost stimmt ziemlich überein mit den von Mc Collum angegebenen Zahlen. Damit waren wir ziemlich sicher, daß die Schuld nicht an der Kost lag, da wir schon mit demselben Material bei genau der gleichen Verarbeitung rachitische Ratten bekommen hatten.

Wir haben schon angegeben, daß bei der Röntgenaufnahme die Tiere durch Aethernarkose ruhiggestellt wurden. Bei 137 Röntgen-

---

[19]) Schultz, O., Grebenstein: Die Vitamin-D-Einheit (D. V. E.) Zeitschrift f. Kinderheilk. Nr. 47, Heft 5, 1929.

[20]) Mc Collum: Siehe S. 5, 2.

[21]) Schultz, O., Grebenstein: Die Vitamin-D-Einheit (D. V. E.) Zeitschrift f. Kinderheilk. Nr. 47, Heft 5, 1929.

[22]) Mc Collum: Siehe S. 5, 2.

[23]) Wamoscher und Schmieden: Zur Prüfungsmethodik der antirachitischen Wirksamkeit von sogenannten Nährpräparaten. M. m. W. 1932, S. 52.

[24]) Neumann: Siehe Abderhalden, Handbuch d. biologischen Arbeitsmethoden, Abt. I, Teil 3, Aschenanalyse, Georg Lockemann, Berlin, S. 821/22 und 825/28.

aufnahmen wurde etwa 120mal Narkose vorgenommen; dabei ist uns nur ein Tier durch die Narkose eingegangen. Es besteht auch keine Gefahr, daß die Rachitis irgendwie zugunsten einer Ausheilung beeinflußt wird, weil die Narkose höchstens die schon bestehende Azidose verstärken würde. Diese Methode läßt sich auch bei einiger Uebung sehr schnell ausführen, z. B. bei den ersten Röntgenaufnahmen von Versuchsreihe XII habe ich ohne Assistenz 10 Ratten in 20 Minuten narkotisiert.

Memmesheimer (D. M. W. 1934, Nr. 3, S. 111) schrieb in Erwiderung auf unsere vorläufige Mitteilung in dem Sinn, daß uns englische Literatur aus dem Jahr 1927 nicht bekannt sei und daß wir unsere Präparate hätten färben sollen, um festzustellen, ob perorale Aufnahme stattfinde. Wir haben dann vorsichtshalber die englische Literatur nochmals durchsucht, fanden aber nichts anderes als die Arbeit von Hume, Lucas, Smith[25]), welche uns schon bekannt war. Es entsteht dann die Frage, wie man die Salben am besten färbt; wie vorher erwähnt, sind Färbemittel zu vermeiden, welche chemische Verbindungen mit den Salben eingehen oder chemische Veränderungen in der Haut hervorrufen. Vor allem dürfen keine Mittel verwendet werden, welche eine Säuerung der Haut erzeugen, weil nach der Arbeit von Kittel und Stahl[26]) die Pigmentbildung und dadurch wahrscheinlich die Wirkung von Vitamin D sowohl durch Applikation von Säuresalben als auch durch Säurekost beeinflußt wird. Fluoreszierende Mittel, die im Urin oder Kot leicht nachzuweisen sind, können auch nicht benutzt werden, weil sie bei peroraler wie bei perkutaner Aufnahme ausgeschieden werden. Ein solches Präparat wäre vielleicht Trypaflavin, es dürfte aber zu diesem Zweck erst recht keine Verwendung finden, da es die Haut sensibilisiert. Es blieb uns also nichts anderes übrig als darauf zu achten, ob Salbe an die Käfigwand und an die Schnauzen der Tiere gelangen konnte. Zu diesem Zweck haben wir, wie oben erwähnt, Carbo med. bei den letzten Versuchsreihen den Salben beigemengt. Wir haben damit doch nachweisen können, daß die Käfigwand etwas angeschmiert wurde, aber der Nachweis von Kohle an der Schnauze und im Kot ist uns nicht gelungen.

Den „Line-test" haben wir aufgegeben, weil wir ihn für nicht ganz zuverlässig hielten. Die Breiten der Linie schienen uns von der Stärke der Silbernitratlösung, der Stärke der Belichtung und der Belichtungszeit abhängig. Nachdem wir die Methode aufgegeben hatten, lasen wir die Kritik von Kreitmair[27]), der dieselbe Meinung äußert.

---

[25]) Hume, Lucas, Smith: Siehe S. 2, 1.

[26]) Kittel und Stahl: Siehe S. 4, 7b.

[27]) Kreitmair: Nachweis der Wertbestimmung von Hormonen und Vitaminen im Tierexperiment. Erg. d. Physiol. **30**, S. 202 bzw. 235, 1930.

Ergebnisse.

Wir hatten insgesamt 97 Ratten zu Versuchszwecken. Mit Ausnahme von Versuchsreihe XI und XII waren die Tiere der einzelnen Versuchsreihen von ein und demselben Wurf. Die ersten drei Versuchsreihen sind als Tastversuche angesetzt worden.

I. Versuchsreihe.

6 Tiere, Nr. 1—6, mittleres Anfangsgewicht 35 g.

Nachdem die Tiere auf Mc Collum-Kost gesetzt waren, starben innerhalb von 3 Wochen 3 Ratten spontan. Am 18. Kosttag wurden Röntgenaufnahmen von den 3 überlebenden Tieren gemacht; Tier Nr. 2 ++, Nr. 3 und 4 +++ rachitisch. Die drei Ratten bekamen dann weiter Kost und am 27. Kosttag wurden nochmals Röntgenaufnahmen gemacht (Gewichtszunahme durchschnittlich 15 g); Nr. 2 ++ (+), Nr. 3 und 4 +++ (+). Nr. 3 und 4 erhielten daraufhin 0,5 g bestrahltes Lanolin (Salbe Nr. 3) und beide Tiere wurden mit angepaßten Gummimäntelchen versehen. Schon in der ersten Nacht befreiten sie sich davon und leckten sich gegenseitig ab. Nr. 2 bekam jetzt dreimal je 0,25 g Salbe Nr. 3 per os und Nr. 4 gleichzeitig 0,25 perkutan. 9 Tage nach der letzten Behandlung, am 48. Kosttag (Nr. 3 und 4 nahmen 7 resp. 8 g an Gewicht zu), wurden wieder Röntgenaufnahmen gemacht; Nr. 2 +++, Nr. 3 ++++, Nr. 4 +(+) rachitisch. Nr. 2 erholte sich nicht von der Narkose und starb. Die Tiere Nr. 3 und 4 bekamen weiter 4 Wochen Mc Collum-Kost und wurden dann durch Aether getötet und nochmals Röntgenaufnahmen von ihnen gemacht. Nr. 3 ++++, Nr. 4 ++. In diesen letzten 4 Wochen schwankte das Gewicht von Nr. 3, zu Ende des Versuches war es das gleiche wie am 48. Kosttag; Nr. 4 nahm noch 23 g zu.

Bei Tier Nr. 2 waren 0,75 g bestrahltes Lanolin per os nicht genügend, um Rachitis auszuheilen, und nicht einmal ausreichend, um die weitere Entwicklung der Rachitis aufzuhalten. Nr. 3 bekam eine einmalige Dosis von 0,5 g bestrahlten Lanolins perkutan, 6 Wochen später war das Tier immer noch rachitisch. Nr. 4 bekam 1,25 g bestrahltes Lanolin, war aber zuletzt trotz stärkerer Gewichtszunahme nur ++ rachitisch.

Da von Tier 3 und 4 am Anfang perorale Aufnahme nicht ausgeschlossen war, sind diese Tastversuche für die perkutane Applikation nicht einwandfrei zu bewerten. Wir können aber sagen, daß vielleicht 1,25 g bestrahltes Lanolin die Grenzheildosis ist. Siehe Tabelle 1.

II. Versuchsreihe.

9 Tiere, Nr. 7—14, mittleres Anfangsgewicht 44 g.

2 Tiere sind nach etwa 2 Wochen spontan gestorben. 4 andere Tiere nahmen ungefähr 2 Wochen lang ziemlich gut zu und dann schwankten die Gewichte 5 Wochen ziemlich stark, so daß die Tiere

getötet wurden. Nur die Ratten Nr. 10 und 12 wurden überhaupt als Versuchstiere verwendet. Sie hatten ständig und regelmäßig zugenommen. Als die Tiere 11 Wochen alt waren, wurden Röntgenaufnahmen gemacht; Nr. 10 ++(+), Nr. 12 +++. Durch äußere Umstände sind die Tiere erst eine Woche später behandelt worden, und zwar mit bestrahltem Adeps lanae (Salbe Nr. 1). Tier Nr. 10 bekam 0,217 g und Tier Nr. 12 0,174 g perkutan. Die Ratten erhielten mit Leukoplast befestigte Gummimäntelchen und wurden während der Behandlung einzeln gehalten. 2 Wochen später sind wieder Röntgenaufnahmen gemacht worden; Nr. 10 war fast ausgeheilt, es war röntgenologisch eine deutliche Kalklinie in der Tibia-Epiphysenspalte zu sehen. Tier Nr. 12 war + rachitisch. Am Tage der zweiten Röntgenaufnahme, jedoch ohne die Ergebnisse gesehen zu haben, behandelten wir die Tiere nochmals, da sie anscheinend nervöser geworden waren und wir die angewandte Menge des bestrahlten Adeps lanae für zu gering hielten, um weiter prophylaktisch zu wirken. Trotz dieser zweiten Behandlung wurde 2½ Wochen später im Alter von 16½ Wochen und bei einer insgesamt verabreichten Menge von 0,717 g bestrahlten Adeps lan. die Ratte Nr. 10 wieder +(+) rachitisch, während Tier Nr. 12 bei einer Gesamtdosis von 0,674 g fast ausgeheilt war.

Da wir nur 2 Tiere hatten, die beide behandelt wurden und so ziemlich die gleiche Menge bestrahlten Adeps lan. erhielten, da ferner ein Tier wieder rachitisch geworden, während das andere fast ausheilte, und die Tiere 16½ Wochen alt waren, können wir weder eine genaue Bewertung der perkutanen Applikation noch eine biologische Auswertung angeben. Interessant ist aber doch, daß ein Tier im Alter von 16½ Wochen wieder rachitisch geworden ist (rachitische Bereitschaft?). Siehe Tabelle 2.

III. Versuchsreihe.

5 Tiere, Nr. 17—21, mittleres Anfangsgewicht 63 g.

Die Tiere Nr. 17 und 20 haben nicht sehr gut zugenommen; Nr. 17 ist spontan gestorben und Nr. 20 wurde getötet. In der 12. Lebenswoche, nach 5 Wochen Mc Collum-Kost, sind von den übrigen Tieren Röntgenaufnahmen gemacht worden; Nr. 18 ++++, Nr. 19 ++++, Nr. 21 +++(+). Bis zur ersten Röntgenaufnahme hatten die Tiere gut und regelmäßig zugenommen. Nr. 18 und 19 wurden dann mit 0,25 g 6,66prozentiger Vigantolsalbe (Salbe Nr. 2) behandelt. Diese Menge entspricht etwa 5 γ Vitamin D. Nach der Einreibung nahm Tier Nr. 18 7 g ab, während die anderen Tiere noch zunahmen. Als die zweite Röntgenaufnahme gemacht wurde (9 Tage später), war trotz der Abnahme und der Behandlung Tier Nr. 18 ++, während Nr. 19 + und das Kontrolltier +++ rachitisch war (Alter der Tiere 14 Wochen). Diese Tiere sind einzeln gehalten worden, so daß gegenseitiges Ablecken unmöglich gemacht war.

als Schutz hatten sie wieder Gummimäntelchen wie im vorigen Versuch. Wir glauben behaupten zu können, daß auf Grund dieser Tastversuche 5 γ Vitamin D einer Vigantolsalbe als Grenzheildosis zu betrachten sind. Siehe Tabelle 3.

IV. Versuchsreihe.

5 Tiere, Nr. 22—26, mittleres Anfangsgewicht 51 g.

Als die Röntgenaufnahmen gemacht wurden, erwies sich nur Tier Nr. 25 als + rachitisch, die übrigen waren negativ. Sie hatten regelmäßig zugenommen (mittleres Endgewicht 78 g). Ein Tier wurde dann weiter verwendet, um neue Mäntelchen (Abb. 2) auszuprobieren.

V. Versuchsreihe.

8 Tiere, Nr. 27—34, mittleres Anfangsgewicht 37 g.

Alle Tiere nahmen ziemlich gut zu, wieder nur ein Tier, Nr. 34, + rachitisch. Mittleres Endgewicht 80 g.

VI. Versuchsreihe.

10 Tiere, Nr. 35—44, mittleres Anfangsgewicht 57 g.

5 Tiere sind spontan gestorben. Die 5 überlebenden Tiere hatten nicht regelmäßig zugenommen und wurden nicht rachitisch. Sie wurden wegen Schwankung des Gewichts getötet.

VII. Versuchsreihe.

6 Tiere, Nr. 45—50, mittleres Anfangsgewicht 50 g.

Trotz verhältnismäßig guter Gewichtszunahme sind wieder keine Tiere dieser Versuchsreihe rachitisch geworden.

VIII. Versuchsreihe.

7 Tiere, Nr. 51—57, mittleres Anfangsgewicht s. unten.

5 Tiere mit mittlerem Gewicht von 36 g wurden der Mutter weggenommen. Sie wurden sofort auf Mc Collum-Kost gesetzt, bekamen aber statt Aqua dest. eine Woche lang Milch zu trinken. Jetzt wurden auch die anderen 2 Tiere im Gewicht von 45 g von der Mutter weggenommen. 4 Tiere von der ersten Gruppe sind spontan gestorben. Die Röntgenaufnahmen wurden in der 8. Lebenswoche nach 4 resp. 3 Wochen Mc Collum-Kost gemacht, trotz regelmäßiger Gewichtszunahme ist nur ein Tier, Nr. 57, (+) rachitisch geworden (aufgenommen wurden Tier Nr. 54, 56, 57). 2 Wochen später wurde das Tier Nr. 57 + und Nr. 54 (+) rachitisch, Nr. 56 blieb negativ. Die Tiere wurden abgesetzt.

IX. Versuchsreihe.

7 Tiere, Nr. 58—64, mittleres Anfangsgewicht 50 g.

Nach 3 Wochen Mc Collum-Kost wurden Röntgenaufnahmen gemacht, die Ergebnisse waren nur + bis ++ rachitisch. Nach 6 Tagen wurden wieder Aufnahmen gemacht, 2 Tiere waren + bis ++ rachitisch geworden, zwei eindeutig ++, eines +(+) und zwei +. Nach diesen Aufnahmen haben wir wieder Versuche mit genau angepaßten Gummistoffmäntelchen ohne Erfolg angestellt. Dann benutzten wir zum erstenmal den spanischen Kragen (Gummikrause) und begannen mit der Behandlung. 2 Tiere blieben als leere Kontrollen, 2 wurden mit unbestrahltem Lanolin und 3 mit bestrahltem Lanolin (Salbe Nr. 3) behandelt. Die Tiere wurden einzeln gehalten, nur die Kontrolltiere blieben wegen Raummangels zusammen. Die Kontrolltiere haben die Gummikrausen ziemlich angenagt und sich davon befreit. Diese Schutzmaßnahme war überhaupt nicht befriedigend, da der Rückenschutz fehlte; die Tiere waren ziemlich aufgeregt und konnten leicht etwas von der Salbe an die Käfigwand bringen. Bei der Fortsetzung der Behandlung wurde dann die Gummikrause mit Blechmäntelchen, wie oben beschrieben, benutzt. Am Schluß des Versuches wurden wieder Röntgenaufnahmen gemacht und 2 Tage später die Ratten durch Kopfschlag getötet und für Serum-Phosphorbestimmungen entblutet. Die Ergebnisse sind kaum zu bewerten, da erstens die Tiere 14½ Wochen alt geworden sind, zweitens könnten die Röntgenaufnahmen doch zu früh gemacht worden sein, drittens ist perorale Aufnahme keineswegs ausgeschlossen und viertens waren die leeren Kontrollen, wie auch die mit unbestrahltem Lanolin behandelten Tiere, ausgeheilt.

X. Versuchsreihe.

8 Tiere, Nr. 65—72, mittleres Anfangsgewicht 40 g.

Diese Versuchsreihe ist gleichzeitig mit der Versuchsreihe IX angesetzt worden und die Tiere waren ungefähr eine Woche jünger. Ein Tier ist im Alter von 13½ Wochen nach dreimaliger Behandlung spontan gestorben. Ein anderes Tier (Kontrolltier) war etwas schwächlich und nahm am Schluß 5 g ab. Die ersten Röntgenaufnahmen wurden erst nach 4 Wochen Mc Collum-Kost gemacht, weil die Ergebnisse von den ersten Aufnahmen der 9. Versuchsreihe unbefriedigend waren. Obwohl 3 Tiere nur +, 3 Tiere +(+), ein Tier ++ und ein Tier ++(+) rachitisch waren, haben wir doch mit einer Behandlung angefangen, weil sonst die Tiere zu alt geworden wären. Diese Tiere sind mit Vigantolsalbe behandelt worden (Salbe Nr. 2) und die insgesamt verabreichte Menge wurde gestaffelt gegeben. 2 Tiere blieben als Kontrollen, trugen aber gleichzeitig, wie die andern Tiere, Krause und Mäntelchen. 2 Tiere bekamen 500 mg Salbe = 10 γ Vitamin D, ein Tier 600 mg = 12 γ, ein Tier 1000 mg = 20 γ und ein Tier 2000 mg = 40 γ. Diese Mengen

verabreichten Vitamins D sind viel größer als die Menge, die nötig wäre, Rachitis auszuheilen. Wir haben einigen Tieren absichtlich so hohe Dosen gegeben, um feststellen zu können, ob dadurch toxische Wirkungen hervorgerufen werden. Da unser Hauptinteresse aber dahin ging, die rachitischen Erscheinungen zu studieren, wollten wir die Tiere doch töten, um Serum-Phosphorbestimmungen machen zu können und die Ratten wurden nicht lange genug am Leben gelassen, um den Auswirkungen eventueller toxischer Erscheinungen Zeit zur Entwicklung zu geben. Die 5 behandelten Tiere haben bis zum Schluß der Versuche nicht abgenommen. Da sämtliche Tiere ausgeheilt wurden, sogar die Kontrollen (siehe Besprechung) und die Tiere am Anfang der Behandlung so wenig rachitisch waren, können wir kein genaues Urteil über die perkutane Applikation und die biologische Auswirkung abgeben. Bei den Tastversuchen mit Vigantolsalbe haben wir schon Anhaltspunkte gefunden zu glauben, daß 5% perkutan der Vigantolsalbe als Grenzheildosis zu betrachten sind. Die Phosphorbestimmungen zeigten nichts Positives, da die Schwankungen innerhalb der normalen Werte dieser Methode lagen. Die histologischen Präparate zeigten vollkommene Ausheilung.

XI. Versuchsreihe.

9 Tiere, Nr. 73—81.

Die Tiere stammten von 3 verschiedenen Würfen. Wir hatten diese Ratten von auswärts bezogen; 2 waren 7—8 Wochen alt und nach 3 Wochen nur + rachitisch, sie wurden überhaupt nicht zum Versuch benutzt. Die Tiere Nr. 75 und 78 mit mittlerem Anfangsgewicht von 55 g waren nach 3 Wochen auch nur + und ++ rachitisch. Eine Woche später wurden nochmals Röntgenaufnahmen gemacht, es zeigte sich aber keine Aenderung im Zustand der Tiere und sie wurden abgesetzt. Die Tiere Nr. 79, 80 und 81 waren nur etwa 4 Wochen alt, mittleres Gewicht 31 g. Bei der ersten Röntgenaufnahme nach 3 Wochen Mc Collum-Kost waren diese Tiere deutlich ++ rachitisch. Es wurden dann sofort 2 Tiere mit Adeps suillus benzoatus (Salbe Nr. 4) behandelt. Die Tiere trugen die Krausenmäntelchen während der ganzen Dauer der Behandlung bis zur zweiten Röntgenaufnahme. Diese Aufnahmen wurden 8 Tage nach Beginn der Behandlung gemacht (Alter der Tiere etwa 9 Wochen) und zeigten starke Kalkablagerung. Als die Tiere 13½ Wochen alt waren, wurden zum drittenmal Aufnahmen gemacht, um zu sehen, ob die Tiere nochmals rachitisch wurden, was aber nicht der Fall war. Da die Tiere zu Anfang der Behandlung nur ++ rachitisch waren, ist es sehr schwierig, eine Auswertung zu machen, besonders da beim Kontrolltier auch Spuren von Kalkablagerung zu sehen waren. Das Kontrolltier trug genau, wie die zwei behandelten Tiere, Krause und Mäntelchen. Wahrscheinlich sind diese Spuren von Kalkablage-

rung mehr durch die wegen der Mäntelchen verursachte Unruhe der Tiere hervorgerufen worden. S. Tabelle 4.

XII. Versuchsreihe.

10 Tiere, Nr. 82—91, mittleres Anfangsgewicht 43 g.

Tiere 32 Tage alt. Nach 2½ Wochen Kost wurden Röntgenaufnahmen gemacht. 3 Tiere waren +(+)(+), 6 Tiere +++, ein Tier +++(+) rachitisch. Es wurde sofort mit der Behandlung begonnen, und zwar erhielten 4 Tiere Adeps suillus benzoatus (Salbe Nr. 4), 4 Tiere Leokrem (Salbe Nr. 5), für beide Versuche blieb je ein Tier zur Kontrolle. 11 Tage trugen die Tiere andauernd die Krausenmäntelchen; in dieser Zeit sind 3 Tiere spontan gestorben und am 11. Tage starben noch zwei. Ein Tier hatte nicht ganz 20 g abgenommen. Die einzigen Tiere, die nicht abnahmen, waren die Kontrolltiere, und diese trugen nur Krausen ohne Mäntelchen. Ein Kontrolltier war anfangs +++, am Schluß +(+) und hatte 5 g zugenommen, das andere war anfangs ++(+) rachitisch und war am Schluß fast ausgeheilt, Gewichtszunahme 4 g. Die Tiere waren nur 8 Wochen alt am Ende des Versuchs. Das Ausheilen der Rachitis können wir nur auf die Gummikrausen zurückführen.

XIII. Versuchsreihe.

6 Tiere, Nr. 92—97, mittleres Anfangsgewicht 43 g.

Tiere 32 Tage alt. Nach 2½ Wochen Mc Collum-Kost wurden Röntgenaufnahmen gemacht, 3 Tiere waren +++, ein Tier +++(+) und 2 Tiere ++++. Sie wurden sofort in Behandlung genommen mit Vigantolsalbe Nr. 6. Die Tiere Nr. 92 und Nr. 96 blieben als Kontrollen, Nr. 93 bekam dreimal 50 mg, Nr. 94 zweimal 100 mg, Nr. 95 viermal 100 mg. Nr. 97 viermal 200 mg Vigantolsalbe. Diese Mengen entsprechen 3, 4, 8 und 16 γ Vitamin D. Die Tiere trugen andauernd Krausenmäntelchen und gewöhnten sich viel besser daran als die Tiere des vorhergehenden Versuchs. Nur Tier Nr. 93 hat trotz sämtlicher Maßnahmen dreimal sich von dem Mäntelchen befreit, während die Krause festblieb. Nr. 95 ist zum Schluß schnell schwach geworden und nach einem Gewichtsverlust von 12 g spontan gestorben. Die Kontrolltiere trugen sowohl Mäntelchen wie Krausen und beide nahmen 6 g zu. Trotzdem waren, als nach 11 Tagen Röntgenaufnahmen gemacht wurden, beide Tiere negativ rachitisch, während sie anfangs +++ waren. Das Ausheilen der Kontrollen können wir nur auf die Art der Schutzmaßnahmen zurückführen, es schließt jegliche Bewertung der Versuche aus.

Tabelle 1

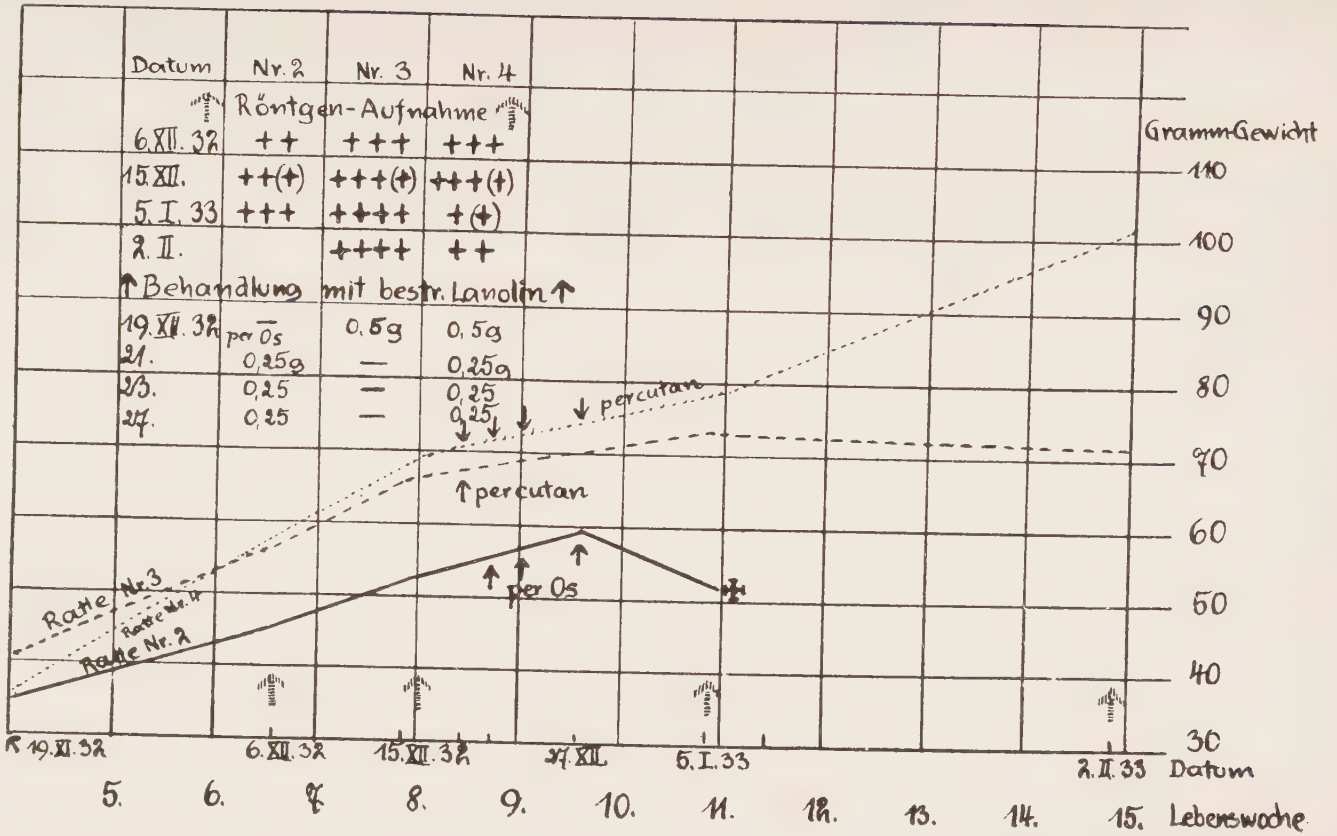

Datum
Nr. 2
Nr. 3
Nr. 4
Röntgen-Aufnahme
6. XII. 32
++
+++
+++
15. XII.
++(+)
+++(+)
+++(+)
5. I. 33
+++
++++
+(+)
2. II.
++++
++
Behandlung mit bestr. Lanolin
19. XII. 32
per Os
0,5 g
0,5 g
21.
0,25 g
—
0,25 g
23.
0,25
—
0,25
27.
0,25
—
0,25
percutan
percutan
per Os
Ratte Nr. 3
Ratte Nr. 4
Ratte Nr. 2
Gramm-Gewicht
110
100
90
80
70
60
50
40
30
19. XI. 32
6. XII. 32
15. XII. 32
27. XII.
5. I. 33
2. II. 33
Datum
5.
6.
7.
8.
9.
10.
11.
12.
13.
14.
15. Lebenswoche

Tabelle 2

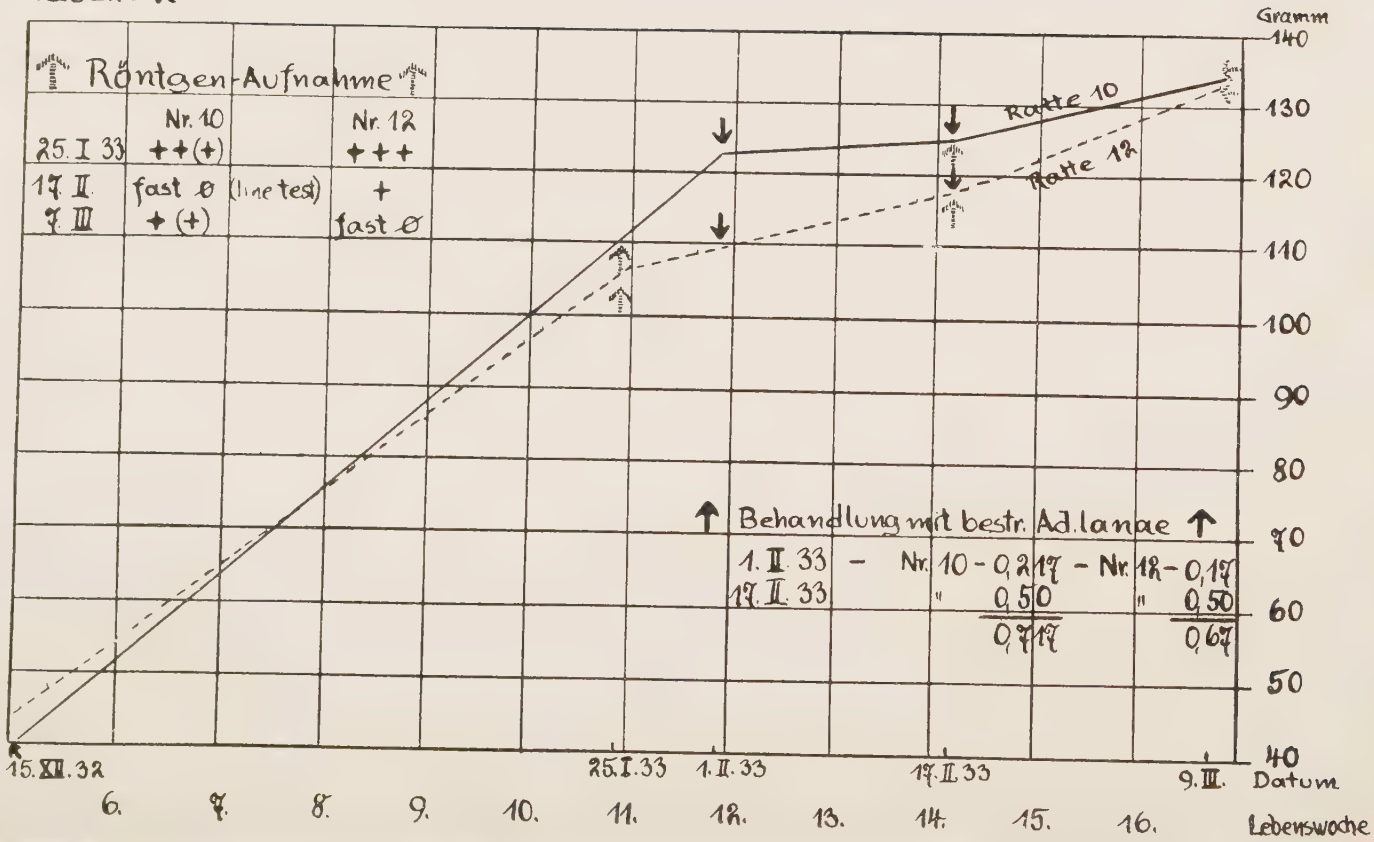

Röntgen-Aufnahme
Nr. 10
Nr. 12
25. I 33 ++(+) +++
17. II fast ø (line test) +
7. III +(+) fast ø
Ratte 10
Ratte 12
Behandlung mit bestr. Ad. lanae
1. II 33 – Nr. 10 – 0,2 17 – Nr. 12 – 0,17
17. II 33 " 0,50 " 0,50
0,717 0,67
Gramm
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
15. XII. 32
25. I. 33
1. II. 33
17. II. 33
9. III.
Datum
6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16.
Lebenswoche

Tabelle 3.

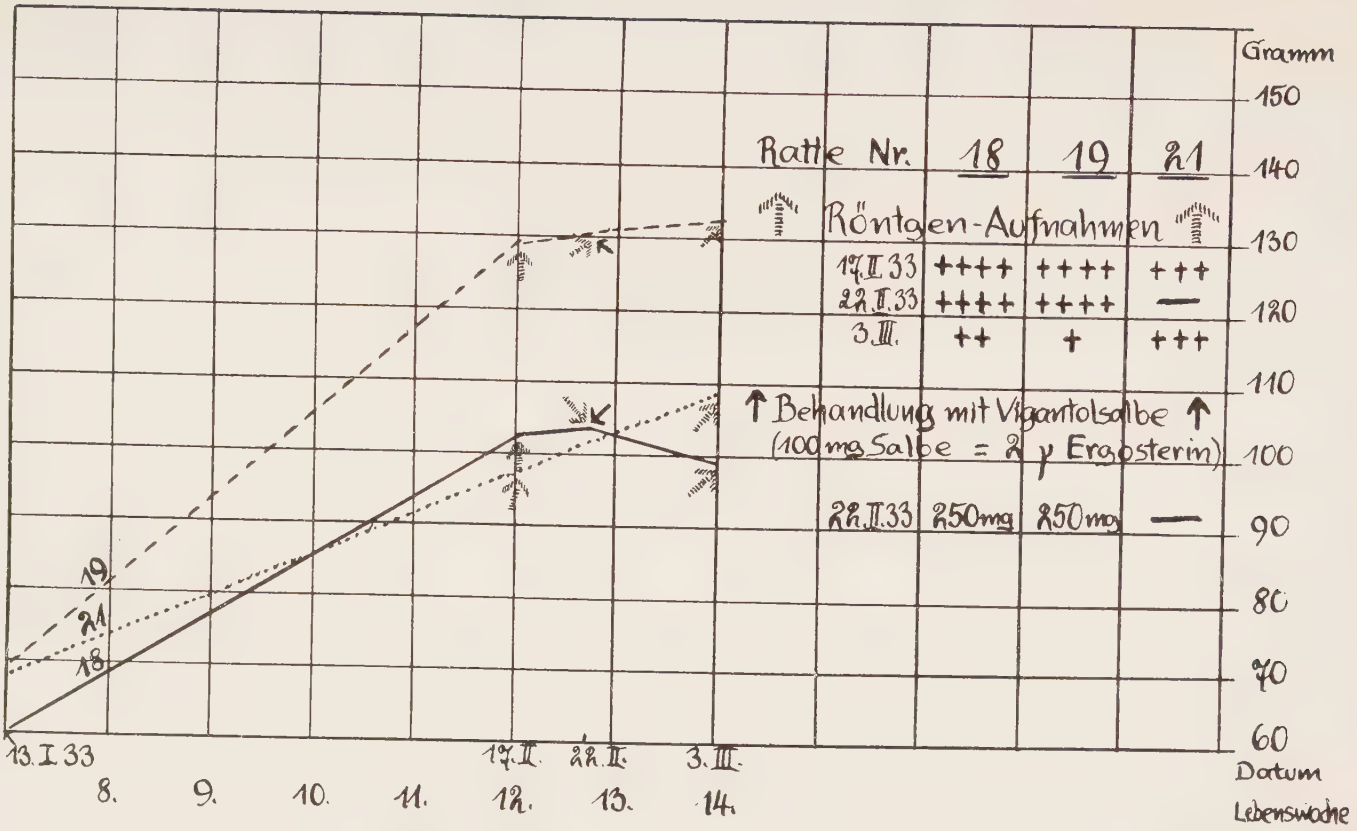
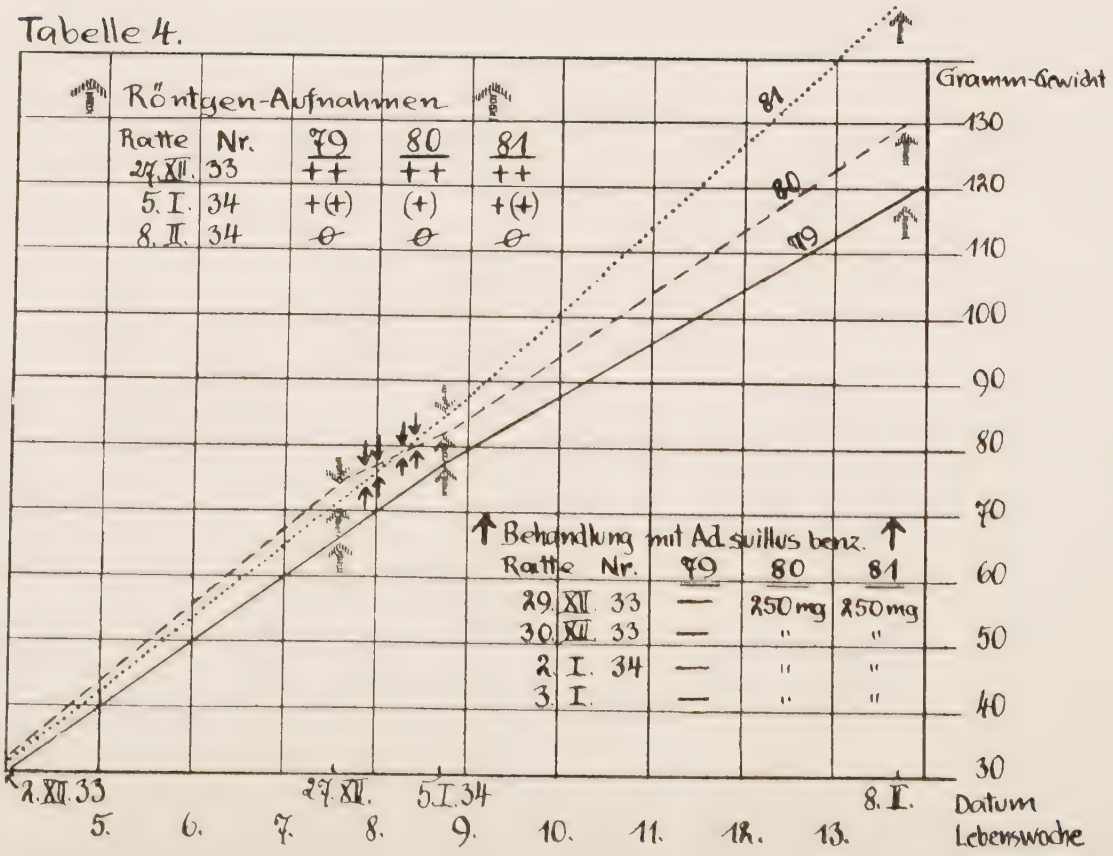

Gramm
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
Ratte Nr. 18 19 21
Röntgen-Aufnahmen
17.II 33 ++++ ++++ +++
22.II.33 ++++ ++++ —
3.III. ++ + +++
↑ Behandlung mit Vigantolsalbe ↑
(100 mg Salbe = 2 γ Ergosterin)
22.II.33 250mg 250mg —
19
21
18
13.I 33
17.II.
22.II.
3.III.
8.
9.
10.
11.
12.
13.
14.
Datum
Lebenswoche

Tabelle 4.


Röntgen-Aufnahmen
Ratte Nr. 79 80 81
27. XII. 33 ++ ++ ++
5. I. 34 +(+) (+) +(+)
8. II. 34 0 0 0
Behandlung mit Ad. suillus benz.
Ratte Nr. 79 80 81
29. XII. 33 — 250 mg 250 mg
30. XII. 33 — " "
2. I. 34 — " "
3. I. — " "
Gramm-Gewicht
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
81
80
79
1. XII. 33
27. XII.
5. I. 34
8. I.
Datum
5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13.
Lebenswoche

Besprechung und Kritik.

Auf Grund folgender Tabelle möchte ich die Besprechung der Ergebnisse aufnehmen und gleichzeitig die Verwendungsmöglichkeit von Ratten für perkutane Versuche kritisieren.

Versuchsreihe	Zahl der Tiere	Tiere nicht oder zu wenig rachitisch	Spontan gestorben	Getötet wegen Gew.-Abnahme	Behandelt	Davon wegen Gew.-Abn. nicht gewertet
I.	6	0	3	0	3	1
II.	9	0	3	4	2	0
III.	5	0	1	1	3	1
IV.	5	5	—	—	—	—
V.	8	8	—	—	—	—
VI.	10	0	5	5	0	0
VII.	6	6	—	—	—	—
VIII.	7	3	4	0	0	0
IX.	7	0	0	0	5	0
X.	8	0	1	0	6	1
XI. (3 Würfe)	9	6 (6 nur + — + (+))	0	0	3	0
XII.	10	0	5	3	8	8
XIII.	6	0	1	0	4	1
	96	28	23	13	34	12

Tabelle 5.

Aus der Tabelle sieht man, daß 28 Tiere entweder nicht oder zu wenig rachitisch geworden sind (28,8%). Es erhebt sich die Frage, ob die Tiere zu alt waren oder ob die Ratten die Anlage rachitisch zu werden nicht hatten. Nur bei einigen Versuchsreihen wußten wir genau, wann die Tiere geboren waren, aber nach dem Gewicht geschätzt waren die Tiere, die jetzt in Frage kommen (IV., V. und VII. Versuchsreihe) etwa 6 Wochen alt. Die Tiere wurden nur 10 Wochen alt, wenn man die Vorbereitungszeit zu diesen 6 Wochen addiert. Bei manchen Fällen zeigen die Röntgenaufnahmen Andeutungen von neu abgelagerten Kalksträngen unter der Tibia-Epiphyse. Es kann daher sein, daß die Tiere mehr rachitisch waren, aber wenn sie es waren, dann sicher zu wenig, um eine Behandlung vorzunehmen. O. Schultz[28]) schreibt in seiner neuen Arbeit:

„Die Diätratten — auch hier wieder die beiden Typen — verhalten sich so: schon am 3. Diättage beginnt das Stadium der Knorpelwucherung und der Demineralisation, das am 12. Tage deutlich ausgeprägt ist und unvermindert, in einer Reihe von Fällen gesteigert, bis zur 8. und sogar 10. Lebenswoche anhält..... Ich konnte das Gegenteil schon 1927/28

[28]) Schultz, O.: Neue Erfahrungen über die experimentelle Rattenrachitis. Klin. Wschr. 12. Jhrg. Nr. 3, S. 114.

(Z. Kinderheilk. **47**, Heft 5) beweisen und in den vorliegenden Versuchen wieder bestätigen. Bis zur 10. Lebenswoche und darüber hält das Wachstum und damit die Rachitisvorbedingung trotz Diät 3143 weiter an."

Wir hatten auch bei unseren Versuchen öfters Tiere, die bis zur 10. Lebenswoche und darüber hinaus noch rachitisch waren. Als Beispiel zitiere ich die Ratte Nr. 21, s. Tabelle 3, und möchte dazu noch eine Abbildung von Ratte Nr. 3 zeigen. Abbildung 4 ist die zweite Röntgenaufnahme von Tier Nr. 3 am 15. Dezember 1932 im Alter von 8 Wochen und Abbildung 5 die vierte Aufnahme von Nr. 3 am 2. Februar 1933 im Alter von fast 15 Wochen (S. Tabelle 1). Auf Grund dieser Beispiele, wie auch der Erfahrungen von Schultz möchte ich behaupten, daß nicht das Alter, sondern die fehlende Anlage zur Rachitis die Schuld trug, daß 28 Tiere nicht rachitisch wurden. Wir haben während der Monate September bis November keine Versuche angesetzt, infolgedessen kann auch die Jahreszeit keine Rolle dabei spielen. Heß, Weinstock, Tolstoi[29]) konnten durch Versuche feststellen, daß reichliche Fütterung während der Vorversuchsperiode Einfluß auf die Rachitis hat und daß dieser refraktäre Zustand der Ratten überwunden werden kann, wenn die Mutterratte während des Säugens weniger reichlich gefüttert wird. Sie stellten weiter fest, daß die Resistenz gegenüber Rachitis herabgesetzt wurde durch ungenügendes Säugen; die Mutter bekam zu den eigenen noch fremde Junge zum Säugen. Ich möchte aber vor solchen Maßnahmen warnen, da ich auf Grund eigener Erfahrung davon überzeugt bin, daß junge Ratten kräftig sein müssen, um die Mc Collum-Kost zu vertragen. Windaus[30]) hat in dem Abschnitt „Erzeugung exxperimenteller Rattenrachitis" seiner Arbeit eine Kost für die Mutterratte angegeben und hat auch geschrieben, daß man 3—5 Tage nach der Geburt die Zahl der Jungen auf 6 beschränken soll, um gut wachsende, gesunde Tiere zu erhalten. Aus Tabelle 5 sieht man, daß bei der VI., VIII. und XII. Versuchsreihe die Hälfte der Tiere spontan gestorben ist. Versuchsreihe VI und XII bestanden aus je 10 Tieren. Ich führe dieses Massensterben auf die große Zahl und infolgedessen ungenügende Ernährung und Lebenskraft der jungen Ratten zurück. Zu der Zahl der spontan gestorbenen Tiere (23 = 23,8%) kommen noch 13 Tiere (13,3%), die wegen Gewichtsabnahme überhaupt nicht in Behandlung genommen wurden.

34 Tiere = 35% sind behandelt worden, davon scheiden gleich 12 = 12,3% aus der Bewertung wegen Gewichtsverlusts aus. Diese Gewichtsabnahme ist hauptsächlich auf die Schutzmaßnahmen zurückzuführen. Nach unserer Erfahrung mußten die angepaßten Mäntelchen entweder so fest sitzen, daß die Tiere dabei fast wie in einer Zwangsjacke steckten, sie regen sich dann sehr auf, werden ver-

[29]) Heß, Weinstock, Tolstoi: The influence of the diet during the preexperimental period on the susceptibility of rats to rickets. J. of biol. Chem. **57**, 731, 1923.

[30]) Windaus: Siehe S. 5, 3.

stimmt, wenn die Befreiung nicht gelingt, und fressen nicht mehr. Passen aber die Mäntelchen nicht ganz genau, so befreien sich die Tiere bald davon und zeigen sich dabei als wahre Entfesselungskünstler, sie fangen dann sofort an sich eifrig zu putzen. In Ausnahmefällen gelingt die Befreiung nicht, dann arbeiten die Ratten ruhig und geduldig daran, die Mäntelchen durchzunagen. Bei der Kleinheit der Tiere ist es sehr schwierig, die Mäntelchen genau anzupassen.

Hume, Lucas und Smith[31]) haben in ihren perkutanen Versuchen die Ratten mit Wildleder-(Chamois)Jäckchen bekleidet, die am Rücken geschlossen waren; die Präparate wurden in die Brust der Ratten eingerieben. Wir halten auch diese Schutzmaßnahmen nicht für absolut sicher, da die Jäckchen leicht und biegsam sind und die Tiere mit dem Kopf und den Hinterbeinen Bewegungsfreiheit haben. Wir finden die Rattenversuche mangelhaft, da nur 6 Ratten angesetzt wurden und die Hälfte davon Kontrolltiere waren. Auf Grund von Versuchen mit nur 6 Ratten kann man noch keine großen Erfahrungen über Schutzmaßnahmen sammeln. Wir waren auch am Anfang unserer Arbeiten bei den ersten Tastversuchen mit den Mäntelchen ziemlich zufrieden, im Laufe der Zeit stellte es sich dann heraus, daß wir uns auf diese Schutzvorrichtungen nicht verlassen konnten. Die Rattenversuche scheinen uns auch deshalb sehr dürftig, da die Autoren sich nur auf das Gewicht stützen und weder Röntgenaufnahmen noch chemische oder histologische Untersuchungen gemacht haben.

Lazarew[32]) hat in seiner Arbeit eine andere Schutzvorrichtung benutzt. Er beschreibt sie folgendermaßen:

„In die Mitte der enthaarten Stelle (am Rücken) wird ein haselnußgroßer Wattebausch gelegt und mit einer dünnen Gummimembran überzogen, deren Ränder mit Leukoplast auf die Haut geklebt werden. Der Gummi wird noch mit Billrothbatist überzogen. Als letzter Schutz wurde dem Tier ein seiner Größe genau angepaßtes Mäntelchen umgebunden."

In diesem Fall sind die Tiere wieder ziemlich frei und ich glaube, daß sie das Mäntelchen eher annagen und sich davon befreien können als die Tiere von Hume. Lazarew ist wohl mit großer Vorsicht vorgegangen, um perorale Aufnahme auszuschalten, aber bei so komplizierten Schutzmaßnahmen vermuten wir auf Grund eigener Erfahrung, daß sich die Tiere sehr unbehaglich gefühlt haben müssen. Er schreibt ferner, „zu jeder Ratte wurde in denselben Käfig eine sogenannte Nachbarkontrolle gesetzt". Solange zwei Tiere zusammen sind, wissen wir auch aus eigener Erfahrung, daß sie sehr eifrig an ihrer gegenseitigen Befreiung arbeiten. Uebrigens erwähnt er nicht, ob die Kontrollen auch Mäntelchen getragen haben.

---

[31]) Hume, Lucas, Smith: Siehe S. 2, 2.

[32]) Lazarew: Siehe S. 2, 3.

Rekling[33]) hat mit einer besonderen Versuchsmethodik das Nagen verhindert, indem er die Zähne der Ratten in Narkose abfeilte. Er fertigte einen runden Holzrahmen an, an dessen innerem Rand ein Beutel aus Batist befestigt wurde. Das Ganze wurde auf einem elevierten Drahtnetz angebracht. In dem Batist wurde ein Loch ausgeschnitten, so daß die Ratte aus der „Kappe" mit dem Kopf durch das Loch herausschaute. Das Loch wurde mittels eines durch Kupferdraht verstärkten Gummidrains so eng gemacht, daß die Ratte den Kopf nicht zurückziehen konnte. Auf Grund unserer Erfahrungen mit den Gummikrausen wissen wir, daß etwas Festes um den Hals nicht ideal ist. Wir haben die Halskrausen genau angepaßt; das Loch mußte so eng sein, daß sich die Ratten nicht mit den Vorderbeinen befreien konnten, es durfte aber auch nicht zu eng sein, da sonst Stauungen und Konjunktivalblutungen auftraten. Reklings Versuchsanordnung und Methodik sind schon ziemlich sauber und durchdacht; die Tiere wurden dadurch verhindert, ihre eigenen Sekrete per os aufzunehmen. In einem Fall sind junge Ratten trotz der Bestrahlung rachitisch geworden, während die Kontrolltiere unter gewöhnlichen Verhältnissen gehalten und ohne Bestrahlung geheilt wurden. Im anderen Fall sind bei dieser besonderen Versuchsmethodik rasierte und unrasierte Tiere bestrahlt worden. Wir finden, daß die Anzahl der Versuchstiere — für zwei Versuche je zwei rasierte und zwei unrasierte Ratten — zu gering ist. Hier zeigte es sich, daß unrasierte Ratten trotz Bestrahlung rachitisch blieben und niederen Gehalt an säurelöslichem Phosphor im Serum hatten. Ferner erwies sich, daß rasierte Tiere unter gleichen Bedingungen geheilt worden waren und hohen Gehalt an säurelöslichem Phosphor im Blutserum hatten. Huldschinski[34]) benutzte bei der Prüfung zweier Ultravioletttlampen (Solarca-Lampe, Ultraleuchtröhre) rachitische Ratten. Er schrieb: „die eine Hälfte der Tiere war am Rücken enthaart, ein Unterschied gegen die unrasierten zeigte sich nicht". Es kann sein, daß die unrasierten Ratten von Rekling nicht ausgeheilt wurden, weil die benutzte Lampe nicht stark genug war, das Fell zu durchdringen. Rekling glaubt den biologischen Beweis zu haben, daß die Wirkung des antirachitischen Strahlengebietes auf einer peroralen Aufnahme der aktivierten lipoidhaltigen Hautsekrete beruht. Bei der experimentellen Rattenrachitis und besonders bei der Benutzung von modernen stärkeren Ultravioletttlampen ist diese Behauptung wahrscheinlich nicht mehr stichhaltig.

---

[33]) Rekling, Kopenhagen: Ueber die Wirkungsart des Lichts bei experimenteller Rattenrachitis. Strahlentherapie, **25**, 568, 1927. Zwei verschiedene Wirkungsarten des Lichtbades bei experimenteller Rachitis. Ebenda, **28**, 381, 1928.

[34]) Huldschinski: Biologische Untersuchungen neuer Ultravioletttstrahler. Kli. Wo. 1931, I, S. 925/28.

Wir wissen, daß die Erzeugung einer experimentellen Rattenrachitis durch eine rachitogene Kost insofern hervorgerufen wird, als der angebotene Ca-Ueberschuß an Phosphate gebunden und durch den Darm ausgeschieden wird; der Organismus wird dadurch der Phosphate beraubt, die ihm in der Kost ohnedies in ungenügender Menge zugeführt werden. Mc Collum und seine Mitarbeiter haben nachgewiesen, daß sogar im Hungerzustand durch Gewebszerfall genügend Phosphor frei wird, um Ca zu binden.

„Embden[35]) (Hbch. d. norm. u. path. Physiol. 8, 1, 1925) konnte zeigen, daß bei Muskelarbeit anorganische Phosphorsäure durch Zerfall des Lactacidogens, einer Hexosemono-Phosphorsäure, gebildet wird, und ferner, daß bei gesteigerter Arbeitsleistung und zunehmender Ermüdung die Lactacidogenspaltung immer unvollständiger reversibel wird."

Ullrich wollte nachweisen, daß Arbeit einen Einfluß auf die experimentelle Rattenrachitis ausübt. Er ließ seine Ratten täglich im Laufrad laufen. Es ist ihm wie auch anderen nicht gelungen, dies nachzuweisen. Seine Ratten sind aber nur eine bestimmte Zeit gelaufen und konnten sich nachher wieder erholen. Etwas ganz anderes ist es, wenn die Ratten andauernd Arbeit leisten müssen, wie es bei unseren Versuchstieren, welche die Gummikrause trugen, der Fall war. Diese Gummikrause mußte so groß sein, daß die Tiere mit den Schnauzen nicht an den Körper gelangen konnten, infolgedessen haben die Krägen ein Gewicht von etwa 9 g. Wenn man bedenkt, daß dies in manchen Fällen $^1/_7$ bis $^1/_{10}$ des Körpergewichts beträgt, ist es sehr wohl verständlich, daß die Tiere an Gewicht abnahmen. Dies wäre dann eine gesteigerte Arbeitsleistung mit dauerndem Ermüdungszustand und es wäre sehr leicht denkbar, daß die Rachitis bei diesen Tieren ausheilte, und es ist zu verwundern, daß einige Tiere dabei keine Gewichtsverluste erlitten. Wenn ein Mensch von 60 bis 70 kg Gewicht 9 kg beständig um den Hals tragen müßte, würde er ermüden und wahrscheinlich auch abnehmen. Das durch die Krausen und Blechmäntelchen bedingte körperliche Unbehagen und die dadurch hervorgerufene Aufregung und Umstimmung könnten auch wohl einen Einfluß auf den Gewichtssturz haben.

Wir haben aus der Tabelle 5 gesehen, daß 34 Ratten behandelt wurden. Davon schieden gleich 12 aus der Bewertung wegen Gewichtsverlust aus, also blieben noch *22* = *22,6%* der Ratten, welche zu bewerten waren, wenn perorale Aufnahme mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden könnte. Gordonow und Zurukzoglu schrieben in ihrer Originalarbeit und in ihrer Polemik[36]) auf unsere vorläufige Mitteilung, daß das Versuchstier, ein Kaninchen, in die Rückenhaut hoch oben an den Schultern eingerieben wurde und bei ständiger Beobachtung des Tieres eine perorale Aufnahme für ausgeschlossen gehalten wird. Die Veränderungen in den Ge-

---

[35]) Embden: Siehe Ullrich, Z. f. Kinderheilk. **47**, S. 105 und 581, 1929.

[36]) Gordonow und Zurukzoglu: M. m. W. Nr. 38 S. 1482, 1933.

fäßen waren so stark, wie sie bei peroraler Verabreichung derselben Menge nicht vorkamen und somit meinten die Verfasser, sei eine perorale Resorption ausgeschlossen. Obwohl von einem Kaninchen die Rede ist und wir in dieser Mitteilung nur von Rattenversuchen sprechen, könnten wir dann bei solchen Schlußfolgerungen behaupten, Vigantolsalben ausgenommen, daß die Mengen Vitamin D, die peroral aufgenommen werden könnten, zu minimal sind, um die Rachitis auszuheilen. Man darf aber nicht vergessen, daß die perkutane Resorption und die perorale Aufnahme sich höchstwahrscheinlich summieren.

Bis zur genaueren Klärung verschiedener Fragen muß man in der Bewertung von Rattenversuchen, besonders perkutanen, sehr vorsichtig sein. Eine Komplikation z. B. ergibt sich aus der Möglichkeit, daß Vitamin-D-haltige Salben selbst eine aktinische Energie besitzen. Hentschel und Schindel[37]) haben als Zufallsbefund mitgeteilt, daß, als in einem Rattenraum mit Vigantol offen gearbeitet wurde, sich trotz Einhaltung gleicher Versuchsbedingungen keine Rachitis experimentell erzeugen ließ. Rachitische Ratten heilten ohne bewußte therapeutische Maßnahmen aus. Einen ähnlichen Befund haben wir auch zu verzeichnen, und zwar bei unseren Kontrolltieren der X. wie auch der IX. Versuchsreihe. Sämtliche Tiere beider Versuchsreihen befanden sich in demselben Raum. Die Versuchsreihe X wurde mit Vigantolsalbe behandelt. Da keines von den Kontrolltieren trotz der Schutzmaßnahmen abnahm, müssen wir auch diese Möglichkeit in Betracht ziehen.

György[38]) sowohl wie Hentschel und Schindel rechnen mit einer Fehlerquelle von 50% bei Rattenversuchen. Bei perkutanen Versuchen muß man aber mit einer viel höheren Fehlergrenze rechnen, da, wie oben erwähnt, weit mehr Komplikationen in Betracht zu ziehen sind wie bei peroralen Versuchen.

Heute besteht immer noch keine Einigkeit, ob die therapeutischen oder prophylaktischen Versuche vorzuziehen sind. Ich brauche diese Methoden an dieser Stelle nicht zu besprechen, weil sie sehr oft in der Literatur beschrieben wurden (György, S. 7[16]); Schultz O., S. 11[19]); Hentschel und Schindel[37]); Scheunert und Schieblich[39]); Kreitmair, S. 12[27]).

Ein Einwand, welcher gegen die Therapieversuche erhoben wird, ist die mögliche Spontanheilung wegen der langen Versuchsdauer. Die Möglichkeit einer Spontanheilung bei einer richtigen Versuchsanordnung wird aber überschätzt, wie wir auf S. 23 erwähnt haben. Hier bringe ich Abb. 4 und 5, Tier Nr. 3.

---

[37]) Hentschel und Schindel: Z. f. Kinderheilk., **48**, Heft 5, S. 453, 1929.

[38]) György: Klin. Wo. 1929, I, S. 684.

[39]) Scheunert und Schieblich: Ueber eine auf dem Schutzversuch beruhende Methode zur Wertbestimmung von Vitamin-D-Präparaten. Klin. Wschr. 1929, I, 699.

Abbildung 4.

Abbildung 5.

In seiner neueren Arbeit konnte O. Schultz (S. 23[28]) zeigen, daß der Umstand, mit dem beim Therapieversuch mit kranken und damit unberechenbaren Tieren gearbeitet wird, nicht zutrifft. Er schreibt weiter:

„Bei gleichzeitiger Verabfolgung einer Standardergosterineinheit täglich und der Diät 3143 kommt es ungeachtet der Zugabe zum Stadium der Knorpelwucherung und der Demineralisation, das wie immer am 3. Versuchstage beginnt und hier am 6. oder 7. Versuchstage Werte erreicht, die einer +++-Rachitis, ja sogar bei rachitisbereiten Tieren fast einer ++++-Rachitis gleichkommt. Darauf vollzieht sich der gleiche Vorgang wie beim Therapieversuch, nämlich ein plötzlicher Kalkniederschlag in der kalklosen Metaphyse und allmähliche Verstärkung bis zur völligen Verschmelzung am 14. Versuchstage. Der Prophylaxeversuch ist also in Wirklichkeit ein Therapieversuch unter abgeänderten Bedingungen, arbeitet also mit der gleichen „Unsicherheit" des kranken Tierkörpers, abgesehen von dem ungleich höher einzuschätzenden Unsicherheitsfaktor der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der Würfe und der einzelnen Tiere, dem auch mit Hilfe der Kontrollen nicht zu entgehen ist."

Auf Grund unserer Erfahrungen möchten wir die folgende Versuchsanordnung für weitere Rattenperkutanversuche aufstellen:

1. Zuchttiere und Rattenjunge nach Windaus vorbereiten.
2. Rattenjunge vom Gewicht bis 40 g sofort auf Mc Collum-Kost 3143 setzen, und zwar folgendermaßen: Von 3 Würfen zu je 6 Tieren die Hälfte von jedem Wurf (= 9 Tiere) in Schutzversuch nach Scheunert und Schieblich ansetzen und die andere Hälfte unter gleichen Bedingungen als Kontrolle halten. Dabei ist jeder Wurf geteilt und die Fehlergrenze durch mögliche Ungleichheit und Rachitisbedingung der Tiere bedingt etwas verringert. Die Ratten werden selbstverständlich einzeln gehalten.
3. Die eingeriebenen Salbenmengen werden gestaffelt, für jede Menge je 3 Tiere. Nicht mehr als 200, höchstens 250 mg Salbe soll bei einer Applikation eingerieben werden, da die Haut an einer so kleinen Stelle nicht mehr aufnimmt.
4. Als Schutzvorrichtung genau angepaßte und festsitzende Lederjäckchen nach Hume, Lucas, Smith. Wenn es sich als nötig erweist, dann entweder Halskrausen aus Blech (0,5 mm stark), das Loch mit Leukoplast gegen Einschneiden geschützt oder die Nagezähne nach Rekling abfeilen.
5. Nach 14 Tagen Röntgenaufnahmen von sämtlichen Tieren in Aethernarkose.
6. Jetzt die Kontrolltiere für therapeutische Versuche nach O. Schultz sofort ansetzen. 5 Tiere werden behandelt und 4 als Kontrolle gehalten.
7. Die Behandlung soll nicht länger als 10 Tage hintereinander andauern. Am 14. Tag nach Beginn der Behandlung wieder Röntgenaufnahme. Alle 4 Kontrolltiere sollen noch rachitisch sein.
8. Kontrolltiere im eigenen Raum halten.

Zusammenfassung.

1. Unsere Arbeitsmethode und besonders unsere Schutzvorrichtungen (Gummikrause mit Blechmäntelchen) für die perkutanen Rattenheilversuche werden beschrieben.
2. 1,25 g bestrahltes Lanolin ist wahrscheinlich als Grenzheildosis anzusehen.
3. 0,8 g bestrahltes Adeps lanae ist wahrscheinlich als Grenzheildosis anzusehen.
4. 5 γ Vitamin D einer Vigantolsalbe ist als Grenzheildosis anzusehen.
5. Andere Schutzvorrichtungen aus der Literatur und die unseren werden kritisiert und als nicht einwandfrei abgelehnt.
6. Ein Vorschlag für weitere perkutane Versuche wird gemacht.

Es sei mir gestattet, Herrn Geheimrat Professor Dr. Leo Ritter von Zumbusch für die liebenswürdige Ueberlassung des Materials und des Arbeitsplatzes, sowie Herrn Privatdozenten Dr. Carl Moncorps für die Ueberweisung des Themas und für die Uebernahme des Referates ergebenst zu danken.

Schrifttum

Arendt, J.: Mü. med. Wo. Nr. 29, S. 1137, 1933.
Bamberger u. Spranger: D. m. W. S. 1116, 1928.
Bernheim u. Karrer: Mo. Schr. f. Kinderh. **42**, 24, 1929.
Bebrendt: Mediz. Welt, Nr. 28, 1929.
Bloor, Pelkan, Allan: J. of biol. Chem. **52**, 191, 1922.
Brehme u. György: Jhrb. f. Kinderheilk. **118**, 143, 1927.
Briggs: J. of biol. Chem. **59**, 255, 1924.
Bürges: Erg. inn. Med. **34**, S. 583—701.
Coward: Quart. J. of Pharm. I, S. 27, 1928.
Dixon-Hoyle: Brit. Med. J. **2**, S. 832, 1928.
Doxiodes u. Uhse: M. m. W. Nr. 15, S. 589, 1933.
Eckstein: Arch. f. Kinderheilk. **74**, S. 1, 1924.
Falkenheim: Jhrb. d. Kinderheilk. **19/20**, 1928.
Feer: Schweiz. med. Woschr. II, 1775.
Flury: Biochem. Zschr. **203**, S. 14, 1929.
Freudenberg u. György: Erg. inn. Med. **17**, 24, 1925.
Freund: Wien. Klin. Woschr. Nr. 25, 1933.
Gordonow u. Zurukzoglu: Arch. f. Hyg. **109**, 361, 1933.
— — M. m. W. Nr. 38, 1482, 1933.
György: Kl. Wo. 9. Jhrg. Nr. 1, S. 102, 1930.
— Jhrb. d. Kinderheilk. **120**, S. 266, 1928
— Kl. Wo. 8. Jhrg. I, S. 455/56 oder „Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie, Berlin, Julius Springer, 1929.
Glanzmann: Schweiz. med. Woschr. I, S. 683, 1925.
Hanry: J. of biol. Chem. **89**, 467, 1930.
Harris u. Moore: Biochem. J. **22**, S. 1461, 1928.
Havard u. Hoyle: Biochem. J. **22**, S. 713, 1928.
Heß: D. m. W. S. 577, 1926.
Heß u. Lewis: J. of the Am. Med. Assoc. **91**, S. 783, 1928.
Heß, Pappenheimer u. Weinstock: J. of the Am. Med. Assoc. **80**, S. 687, 1923.
Heß u. Unger: J. of exp. Med. **36**, S. 427, 1922.
— — J. of biol. Chem. **50**, 77, 1922.
Heß, Weinstock, Tolstoi: J. of biol. Chem. **57**, 731, 1923.
— — — Ebenda, **62**, 301, 1924.
— — — Ebenda, **63**, 181, 1925.
Heß, Weinstock, Helman: Ebenda, **63**, 305, 1925.
Heinz: M. m. W. **70**, S. 913, 1923.
Heubner: Kl. Wo. 1929, I, S. 456.
Heubner u. Holz: Kl. Wo. Jhrg. I, S. 407, II, 1456, 1929.
Hirsch: Monatsschr. f. Kinderheilk. **48**, S. 375, 1930.
Holtz u. v. Brand: Hoppe-Seylers Zschr. physiol. Chem. **181**, S. 227, 1929.
Holtz, Laquer, Moll, Kreitmair: Biochem. Z. **237**, 247, 1931.
Hückel u. Wenzel: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **141**, 292, 1929.
Hughes: J. of biol. Chem. **66**, 595, 1925.
Huldschinski: D. m. W. S. 712, 1919.
— Kl. Wo. 1931, I, S. 925 28.
Hume u. Smith: Biochem. J. **205**, S. 335, 1926.
Hume, Lucas, Smith: Biochem. J. **21**, S. 362, 1927.
— — — Biochem. J. **20**, S. 335, 1926.

Karchitz, Shohl: J. of biol. Chem. **73,** 655 u. 665, 1927.
Kellner u. Bela: Virchows Arch. f. path. Anat. u. Physiol. **288,** Heft 2, 491, 1933.
Kester u. Peemöller: Strahlentherapie **22,** 578, 1926.
Kisch u. Reiter: D. m. W. S. 2034, 1930.
Kisser: Mikrochemie, Jhrg. I, S. 25—31.
Klein: J. of the Am. med. Assoc. **92,** 621, 1929.
Kreitmair u. Hinzelmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **137,** 203. 1928.
Kreitmair: Erg. d. Physiol. **30,** 202, 235, 1930.
Kreitmair u. Moll: M. m. W. **75,** 638, 1928.
Kroetz: Klin. Wo. I, S. 1171, 1927.
Lazarew: Schweiz. Med. Woschr. Nr. 50, 1930.
Light, Miller, Frey: J. of biol. Chem. **84,** 487, 1929.
Lockemann: In Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abderhalden, Abt. I, Teil 3.
Löffler: D. m. W. 1932, S. 1013.
Mauke: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **141,** 228, 1929.
— Bioch. Z. **231,** 103, 1931.
Mc Collum u. Simmonds: Bull. Johns Hopkins Hosp. **33,** 31, 1922.
Mc Collum, Simmonds u. Parsons: J. of biol. Chem. **43,** 333 u. 343, 1921.
Mc Collum, Simmonds, Shipley u. Parks: J. of biol. Chem. **47,** 507, 1921.
— — — — J. of biol. Chem. **50,** 5, 1922.
— — — — J. of biol. Chem. **51,** 41, 1922.
Mc Collum, Simmonds, Becker: Ebenda, **53,** 321, 1922.
Meyer u. Buley: M. m. W. Nr. 35, 1366, 1933.
Moncorps: Arch. exp. Path. **141,** 25 u. 45, 1929.
Mühlbock u. Kaufmann: Biochem. Z. **233,** 222, 1931.
Memmesheimer: D. m. W. 1933, 1681 u. 1934, 111.
Pappenheimer: J. of the exp. Med. **52,** 805, 1930.
Peemöller: Strahlentherapie **20,** 856, 1925.
Pfaundler: Jhrb. d. Kinderheilk. **60,** 123, 1904.
Pfannenstiel: Kl. Wo. Nr. 48, 2310, 1927.
— M. m. W. **75,** 1113, 1928.
Pincussen: Strahlentherapie **48,** Heft 3, 10/11, 1933.
Pohl: Nachr. d. Ges. Wissensch. Gött. Math. Phys. Kl. 1928.
Paulsson: Biochem. J. **22,** 135, 1928.
Powers-Park: Bull. Johns Hopkins Hosp. **33,** 125, 1922.
— — J. of the Am. Med. Assoc. **78,** 159, 1922.
Putschar: M. m. W. Nr. 23, 982, Nr. 41, 1733, 1929.
Rekling: Strahlentherapie, **25,** S. 568, 1927.
— Strahlentherapie, **28,** S. 381, 1928.
Reyher: Arch. f. Kinderheilk. **81,** Heft 2/3, 1927.
Reyher u. Walkhoff: M. m. W. Nr. 25, 107, 1928.
Rosenheim u. Webster: Bioch. J. **21,** 389, 1927.
Rothman: Hdbch. d. Haut- u. Geschlechtskrkh. I/II, Physiol. u. Chemie d. Haut 232/251.
Scheunert: Biochem. Z. **209,** 290, 1929.
Scheunert u. Schieblich: Kl. Wo. Jhrg. 8, 699, 1929.
Schmidtmann: Kl. Wo. Nr. 23, 1106, 1928.
Schmidt: M. m. Wo. Nr. 28, 1100, 1933.
Schultz, O.: Kl. Wo. I, 114, 1933.
Schultze: M. m. Wo. Nr. 30, 1184, 1933.
Seitz: D. m. W. 1358, 1933.
Sherman u. Pappenheimer: J. of exp. Med. **34,** 189, 1921.
Shipley, Park, Mc Collum: J. of Hyg. **1,** 512, 1921.
— — — Bull. Johns Hopkins Hosp. **32,** 160, 1921.
Sonne u. Rekling: Strahlentherapie, **25,** 553, 1927.

Stern: D. m. W. 1358, 1933.
Tow: J. of Child. Diseases, 1932, letzte Nr.
Webster u. Bourdillon: Bioch. J. **22**, 1223, 1928.
Wenzel: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **137**, 215, 1928.
Windaus: D. m. W. 679, 1931.
— D. m. W. 1669, 1932.
Windaus u. Heß: Nachr. Ges. Wiss. Gött. Math. Phys. Kl. 175, 1928.
Windaus u. Holtz: Ebenda, Heft II, 217, 1927.
Wimberger: Erg. inn. Med. **28**, 275, 1925.
Wiskott: M. m. W. Nr. 34, 1430, 1929.
— M. m. W. Nr. 34, 1445, 1928.

Lebenslauf

Am 24. April 1904 wurde ich als Sohn des Fabrikanten Chapel S. Carter und seiner Ehefrau, Elizabeth Beugless, in Ansonia, Connecticut in den Vereinigten Staaten von Nord-Amerika geboren. Nachdem ich die acht Klassen der öffentlichen Vorschule besucht hatte, trat ich im Herbst 1917 in die Ansonia High School ein. Hier blieb ich nur zwei Jahre, und im Herbst 1919 ging ich zur Privatschule „Suffield Preparatory School", wo ich im Frühjahr 1922 absolvierte: Im Herbst desselben Jahres wurde ich von der wissenschaftlichen Fakultät der Colgate University in Hamilton, New York, aufgenommen, wo ich 4½ Jahre studierte und im Frühjahr 1927 mein Abgangszeugnis bekam. Nachdem meine Qualifikation für das Studium der Medizin durch Attest (Qualification Certificate) von dem „Board of Regents" (Kultusministerium) des Staates New York bescheinigt wurde, wurde ich von der medizinischen Fakultät der Columbia University in New York Stadt aufgenommen. Nach einem Jahr fuhr ich nach Deutschland, um mich dort dem Studium der Medizin zu widmen. Im Herbst 1928 wurde ich von der Universität München aufgenommen, wo ich während des ganzen Studiums verblieb. Nach 5 Semestern bestand ich am 20. Februar 1931 die ärztliche Vorprüfung. Ende des Wintersemesters 1934 habe ich die ärztliche Prüfung bestanden und mich sodann dem Doktorexamen unterzogen.

München, Februar 1934.